Duplicate
25 '32
Lane Medical Library

Über die Frage der Konservierung von Vitasterin in anderen Vehikeln als Öl.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität Greifswald

vorgelegt von

Hans Cohn

aus Greifswald.

Greifswald

Druck von Emil Hartmann.

1931.

Eingereicht im Januar 1931

Gedruckt mit Genehmigung der
Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald.

Dekan: Professor Dr. Dresel.
Referent: Professor Dr. Degkwitz.

Die Entdeckung von Heß, daß durch die Verabreichung ultraviolett bestrahlten Futters die Rachitis mit der gleichen Sicherheit verhütet und geheilt werden kann wie mit der direkten Ultraviolettbestrahlung des Menschen oder Tieres, ist für die Praxis der Prophylaxe und Therapie der menschlichen Rachitis von der größten Bedeutung geworden.

Heß, der ursprünglich Öl und Milch bestrahlte und nach dem Träger der unter der Strahlenwirkung entstehenden antirachitischen Eigenschaften suchte, war in seiner Analyse soweit vorgeschritten, daß er den Träger dieser antirachitischen Kräfte im unverseifbaren Anteil des Fettes lokalisierte und von den im unverseifbaren Anteil des Fettes enthaltenen Stoffen das bestrahlte freie Cholesterin als den Träger der antirachitischen Wirkung bezeichnete.

Solches von Heß aus dem unverseifbaren Anteil bestrahlter Öle isoliertes Cholesterin erwies sich mehr als 20000 mal wirksamer als der beste Lebertran.

Die Arbeit von Windaus, Pohl und Rosenheim auf diesem Gebiet bestand lediglich darin, daß sie eine Verunreinigung solchen hoch wirksamen Cholesterins, nämlich Ergosterin, als den wirklichen Träger der antirachitischen Kräfte erkannten. Auf Grund dieser weiteren Analyse der drei genannten Autoren ist es nun möglich, Präparate herzustellen, die 150—200000 mal wirksamer sind als der beste Lebertran.

Das von Windaus, Pohl und Rosenheim als Träger der in bestrahlten Substanzen entstehenden antirachitischen Kräfte identifizierte Ergosterin ist in reichlichem Maße

in Hefen, darüber hinaus aber mit hoher Wahrscheinlichkeit als normaler Baustein in jeder Zelle enthalten. Ergosterin wird industriell bestrahlt und in öliger Lösung in den verschiedenen Ländern unter verschiedenem Namen in den Handel gebracht, in Deutschland unter dem Namen Vigantol. Das ursprüngliche Vigantol, 1927 auf dem Markt erschienen, stellte eine 1%ige Lösung bestrahlten Ergosterins in Olivenöl dar.

Als Vorteil des neuen Präparates gegenüber den bisherigen Prophylakticis und Therapeuticis wurde Folgendes angeführt: Das Mittel wirkt ebenso rasch und sicher wie die direkte Bestrahlung, dabei sind aber die Kosten für eine Rachitisheilung mit dem neuen Mittel wesentlich geringer als mit der alten Methode der direkten Bestrahlung. Außerdem ist eine solche indirekte Bestrahlungskur bequemer durchführbar als eine direkte Bestrahlung. Gegenüber dem bisherigen medikamentösen Prophylaktikum und Therapeutikum der Rachitis, dem Lebertran, wurde hervorgehoben, daß man bei der hohen Wirksamkeit des neuen Präparates für Prophylaxe und Therapie mit Tropfen auskomme, wo früher volle Eßlöffel kaum genügt hätten, daß man jetzt mit dem neuen Mittel in wenigen Wochen erreichte, was mit dem Lebertran in ebensoviel Monaten nicht voll zu erreichen war und daß man neben diesen schweren Nachteilen des Lebertrans mit dem neuen Mittel noch ein anderes schweres Lebertranmanquo vermeiden könnte, nämlich seinen schlechten Geschmack und die schwere Bekömmlichkeit der notwendigen großen Fettvolumina. Schließlich wurde als Vorteil des neuen Mittels noch hervorgehoben, daß man eine reine Substanz verabreiche und daß die Wirksamkeit des neuen Mittels gegenüber der schwankenden der verschiedenen Trane eine konstante sei.

Die Erwartung der Entdecker und Fabrikanten wurde insofern erfüllt, als sich das bestrahlte Ergosterin als ein absolut zuverlässiges und in seiner Wirkung unerreichtes

Antirachitikum erwies. Nicht erfüllt wurden die Erwartungen, die man an die Tatsache knüpfte, daß man ein reines hoch konzentriertes Präparat herstellen konnte und imstande war, mit wenigen Tropfen das zu erreichen, wozu man früher 30—40 ccm Lebertran gebraucht hatte. Die Erwartungen, daß es nun möglich sein würde, mit dem hoch konzentrierten Präparat eine allgemeinere Anwendung antirachitischer Mittel für die Rachitisprophylaxe durchzusetzen, als es bisher bei dem schlechten Geschmack und der schweren Bekömmlichkeit ausreichender Lebertranmengen möglich war, wurden schwer enttäuscht.

Es zeigte sich, daß diese hoch konzentrierte Ergosterinlösung (1%iges Vigantol) aus dem Handel gezogen werden mußte, weil eine ganze Reihe mehr oder weniger schwerer Ergosterinvergiftungen bei der Anwendung dieses Präparates beobachtet wurden. Kreitmeier und Moll teilten im Jahre 1927 mit, daß Hunde, Katzen und Meerschweinchen mit bestrahltem Ergosterin in kurzer Zeit vergiftet werden konnten. Die Tiere wurden kachektisch und zeigten histologisch Zelldegenerationen und sklerotische Herde in allen inneren Organen und vor allem in der Aorta. Die von Kreitmeier und Moll verwandten Ergosterinmengen waren allerdings so groß, daß sie weit außerhalb der beim Menschen verwandten Größenordnung lagen. Im Sommer 1928 wurde aber von Bamberger und Spranger erstmalig über Ergosterinschäden beim Menschen berichtet. Von der Überlegung ausgehend, daß die wirksamste Therapie bei der kindlichen Tuberkulose ebenso wie bei der kindlichen Rachitis die Lichttherapie ist und daß bei der kindlichen Rachitis die direkte Bestrahlung durch die Verabreichung bestrahlter Substanzen ersetzt werden kann, wurde an der Universitäts-Kinderklinik Greifswald untersucht, ob sich auch bei der kindlichen Tuberkulose die direkte Lichttherapie durch die Verabreichung bestrahlter Substanzen ersetzen ließ.

Bamberger und Spranger beobachteten zwar auffallend rasche Besserungen der tuberkulösen Prozesse bei einer Reihe von Kindern, aber bei 11 von 12 Kindern nach kürzerer oder längerer Verabreichung bestrahlten Ergosterins das Auftreten von Eiweis und Zylindern und gelegentlich mäßige Mengen von roten Blutkörperchen im Urin. Parallel diesen Lokalerscheinungen gingen Allgemeinerscheinungen: Nahrungsverweigerung, gehäuftes Erbrechen, Anämien und Gewichtsstürze. Ein Kind ging akut an einer Nierensperre zugrunde. Die Sektion ergab schwere Degenerationserscheinungen in der Leber, dem Herzmuskel und der Niere und sklerotische Herde in sämtlichen inneren Organen und in der Aorta.

Bald darauf wurde von verschieden anderen Autoren, Heß, Langstein, Adam, aus der Breslauer Kinderklinik und einer Reihe anderer Stellen über ähnliche Ergosterinschäden berichtet.

Die Folge dieser Veröffentlichungen war, daß die Hersteller empfahlen, die Dosis zu senken, d. h. anstatt 5 bis 20 Tropfen als Tagesdosis 1—2 Tropfen pro Tag zu verwenden.

Vigantol war von Anfang an und ist bis heute rezeptfrei für den Laien greifbar. Bei dieser Situation wurde von verschiedenen Stellen nachdrücklich darauf hingewiesen, wie gefährlich es sei, Laien ein Mittel in die Hand zu geben, das bei einer Überdosierung von 1—2 Tropfen pro Tag schon als Gift wirke, das als Prophylaktikum möglichst den ganzen Winter über verwandt werden solle und das de facto infolge von Laienpropaganda in Tageszeitungen und populärwissenschaftlichen Zeitschriften in umfangreichster Weise von Laien verwandt und nach dem Laiengeschmack dosiert wurde.

Die Hersteller trugen diesen Argumenten insofern Rechnung, als das 1%ige Ergosterin aus dem Handel verschwand und eine 0,1%ige Ergosterinlösung vertrieben

wurde. Inzwischen hatte sich aber die Situation insofern weiter geklärt, als die verschiedensten Untersucher feststellten, daß man mit wesentlich geringenen Ergosterinmengen für die Prophylaxe und Therapie auskommt, als man ursprünglich gemeint hatte und daß auch wesentlich geringere Mengen, als man früher angenommen hatte, in Sonderfällen giftig wirken können. Auf Grund dieser Erkenntnisse wurde nun noch weiterhin argumentiert: Zwischen der eklatanten Ergosterinvergiftung und dem Normalzustand müssen viele Zwischenstufen liegen. Es muß viel mehr subakute, klinisch nicht ohne weiteres faßbare Ergosterinschäden geben, als uns in der Literatur bekannt geworden sind. Wenn das neue 0,1%ige Ergosterinpräparat als Prophylaktikum verwandt werden soll, so ist ein Tropfen täglich schon eine zu reichliche Dosis und außerdem ist die Gefahr, daß bei monatelanger Verabreichung diese Dosis von 1 Tropfen überschritten wird, viel zu groß, als daß man das vorliegende Präparat als geeignet für die Laienhand bezeichnen könnte.

Die Hersteller trugen auch dieser Argumentation Rechnung und brachten einen Lebertran in den Handel, dessen Ergosterinkonzentration noch einmal 10 mal niedriger war als die des 0,1%igen Vigantols.

Man war schließlich wieder beim Lebertran angelangt und die Hoffnung, durch hoch konzentrterte Präparate die Nachteile des Lebertrans (schlechter Geschmack, schwere Bekömmlichkeit des großen Fettvehikels) zu umgehen, war deswegen fehlgeschlagen, weil höher konzentrierte Präparate zu leicht zur Überdosierung und Ergosterinvergiftung führen konnten. Für den ärztlichen Praktiker ist es unmöglich, die Mutter eines gesunden Kindes zu instruieren, den Winter über ihrem Kinde täglich ein oder zwei Tropfen eines Medikamentes zu verabreichen, um eine eventuelle Rachitis zu verhüten, die Mutter aber im gleichen Satze zu ermahnen, auf keinen Fall mehr zu geben, weil dann

das Mittel unter Umständen zu Vergiftungserscheinungen führen könnte.

Es mußte also nach Wegen gesucht werden, eine für die Prophylaxe ausreichende Menge bestrahlten Ergosterins in einem Vehikel unterzubringen, das groß genug war, um wegen seines Volumens beabsichtigte oder unbeabsichtigte Überdosierungen unmöglich zu machen und dem außerdem die Nachteile eines großen Fettvehikels fehlten.

Außerdem sollte das Vehikel möglichst ein Nahrungsbestandteil sein, der zur täglichen Nahrung eines Kindes gehört. Die Erfahrung zeigt immer wieder, daß in den Kreisen des Volkes, in denen wegen der wirtschaftlichen Lage die tägliche regelmäßige Verabreichung eines Antirachitikums besonders notwendig wäre, die Indolenz so groß und der Gesundheitswille so gering sind, daß prophylaktische Maßnahmen begonnen, aber nach kurzer Zeit wieder aufgegeben werden, sofern täglich zu diesem Zweck eine Sondermaßnahme von Seiten der Mutter durchgeführt werden muß. Wenn es gelänge ein alltägliches Nahrungsmittel antirachitisch aufzuladen, so würde man der Mutter die alltägliche Sonderleistung abnehmen und die Rachitisprophylaxe gewissermaßen automatisieren.

Bestrahltes Ergosterin ist ebenso wie alle anderen bisher bekannten accessorischen Bestandteile außerordentlich oxydationsempfindlich, und es wurde die Meinung vertreten, daß es unter keinen anderen Umständen als echt gelöst in Öl haltbar wäre.

Um den oben genannten Anforderungen an ein für die Laienhand geeignetes Antirachitikum zu genügen: — ein alltäglicher Nahrungsbestandteil als Vehikel, ein Vehikelvolumen, das Überdosierungen verhindert und ein Vehikelcharakter, dem die Nachteile des großen Lebertran-Fettvehikels fehlen —, wurde daran gedacht, Mehl mit Ergosterin zu versetzen und in Tagesportionen von 5 g verpackt als Laienprophylaktikum zu empfehlen. Reifgeborene

Kinder werden nicht vor dem dritten Lebensmonat rachitisch. Von dem dritten Lebensmonat ab soll den Säuglingen Gemüse zngefüttert werden. Zur Bereitung von Säuglingsgemüsen oder bei Gemüsemangel von Säuglingsbrei wird etwas Mehl benötigt. Diese Mehlportionen sollten als Schutzmehl gegen die Englische Krankheit bezeichnet, und die Propaganda für die Verabreichung antirachitischer Stoffe während der schlechten Jahreszeit mit der schon betriebenen Gemüsepropaganda verknüpft werden.

Bestrahltes Ergosterin, in Mehl allein untergebracht, ist nicht haltbar, weil es sehr rasch der Oxydation verfällt. Es wurde nun untersucht, ob Ergosterin nicht in Fett echt gelöst, sondern über seinen Lösungsquotienten hinaus in Hartfett gut verteilt und diesem Hartfett ein gewisser Prozentsatz Phosphatid als Sauerstoff-Fänger zugesetzt, für längere Zeit wirksam blieb.

Die Versuche wurden so angesetzt, daß Mehl 1% Hartfett zugesetzt wurde, in dem Ergosterin zu Hartfett im Verhältnis 1 : 500 enthalten war. Von diesem Ergosterinhaltigen Mehl wurde im üblichen Rattenversuch die gerade heilende Dosis minima bestimmt. Eine Rattengruppe von mindestens 8 Tieren wurde 3 Wochen lang auf die bekannte rachitogene Pappenheim'sche Kost gesetzt und am 21. Tage Röntgenaufnahmen angestellt, die über das Bestehen einer Rachitis Auskunft gaben. Jetzt wurden verschiedenen solcher Serien wechselnde Mengen antirachitischen Mehles in Olivenöl verrieben 10 Tage lang verabreicht und erneut Röntgenaufnahmen angefertigt, um den Grad der Heilungsvorgänge festzustellen. Es zeigte sich, daß auf Ergosterin berechnet, 0,005 mg bestrahltes Ergosterin im Dezember 28 die gerade heilende Ergosterindosis darstellte. Sieben Monate später, im Juli 29 wurde an einer Serie von 10 Ratten nach der gleichen Methode untersucht, ob das aufbewahrte Mehl in einer Menge, die 0,005 mg bestrahltes Ergosterin enthält, immer noch die gerade heilende Dosis

darstellt. Nach einem Jahr im Juli 30 wurde wiederum nach der gleichen Methode geprüft, ob von dem aufbewahrten Mehl eine Menge, die 0,005 mg bestrahltes Ergosterin enthält, immer noch die gerade schützende Dosis minima darstellt.

Das Ergebnis war ein sehr eindeutiges: Bestrahltes Ergosterin über seinen Lösungsquotienten hinaus im Verhältnis 1 : 500 in Hartfett untergebracht und diesem Hartfett als Sauerstoff-Fänger Phosphatid zugesetzt, hat vom Dezember 28 bis zum Sommer 30 seine Wirksamkeit unverändert erhalten. Es eröffnet sich so ein Weg, das Fettvehikel bei der Ergosterinverabreichung außerordentlich zu vermindern und eine geringe Menge ergosterinhaltigen Fettvolumens in einem größeren, ein alltägliches Nahrungsbestandteil darstellenden Vehikel unterzubringen. Damit ist ein Weg, die Verabreichung bestrahlten Ergosterins für die Prophylaxe in der Laienhand zu automatisieren und die Möglichkeit der Überdosierung auszuschalten, gegeben.

Die vorgebrachten Versuche wurden von industrieller Seite nachgeprüft und das Mittel für den beabsichtigten Zweck erworben.

Entnommene Literatur.

Heß, Deutsche mediz. Wochenschrift, 1926, Nr. 14.
Holtz, Kliwo, 1927, Nr. 12.
Holtz, Deutsche mediz. Wochenschrift für 1927, Nr. 17.
Pohl, Nachrichten d. Gesellschaft f. Wissenschaft Göttingen 1927.
Windaus—Pohl, Berichte der Deutsch. chem. Gesellsch. 1927.
György, Kliwo 1927, Nr. 13.
Windaus—Holtz, Deutsche med. Wochenschr. 1927, Nr. 17.
Bamberger—Spranger, Deutsche med. Wochenschr. 1928, Nr. 27.
Wiskott, Münchener med. Wochenschrift 1928, Nr. 34.
Heß, Americ. med. Assoc. 1928.
Adam, Kliwo, 1928 II.
Degkwitz, Deutsche med. Wochenschrift 1929, Nr. 38.
Demant, „ „ „ 1929, Nr. 44.
Bamberger „ „ „ 1929, Nr. 10.
Kreitmeier und Moll, Münchener med. Wochenschrift 1927.
Heubner, Kliwo 1929.

Lebenslauf.

Am 8. März 1907 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Hermann Cohn in Greifswald geboren. Ich besuchte das Gymnasium meiner Vaterstadt, das ich 1925 mit dem Zeugnis der Reife verließ, um mich nunmehr dem Studium der Medizin zu widmen. Ich studierte in Breslau, Freiburg i. Br., Hamburg und Greifswald. Das Physikum und Staatsexamen bestand ich im Februar 1928 bezw. im Januar 1931 in Greifswald.